

**SENSOR CELL, BIOSENSOR, AND MANUFACTURING METHOD THEREFOR**

**Publication number:** JP2003322633

**Publication date:** 2003-11-14

**Inventor:** MAEDA HIROSHI

**Applicant:** SEIKO EPSON CORP

**Classification:**

**- international:** G01N27/414; C12M1/00; C12M1/34; C12Q1/68;  
H01L29/786; G01N27/403; C12M1/00; C12M1/34;  
C12Q1/68; H01L29/66; (IPC1-7): G01N27/414;  
C12M1/00; C12M1/34; C12Q1/68; H01L29/786

**- european:**

**Application number:** JP20020130151 20020501

**Priority number(s):** JP20020130151 20020501

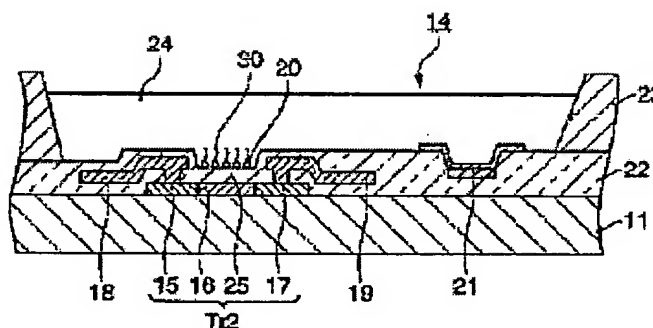
**Report a data error here**

**Abstract of JP2003322633**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To prevent a gate electrode exposed to a surface from making continuity with a reference electrode via a sample solution in electrolyte due to the nonuniformity of the combination density of a probe DNA that is combined on the gate electrode.

**SOLUTION:** The sensor cell comprises: a metal fine particle (20) for combining with the probe DNA (30) selectively reacting with a target DNA on a surface; an electric field transistor Tr2 where a number of metal fine particles (20) are combined on a gate insulating film (25); and the reference electrode (21) that becomes a potential reference. Due to the hybridization of the target DNA and the probe DNA (30), the mutual conductance of the field effect transistor Tr2 is changed due to a change in a minute capacity formed between each metal fine particle (20) and the reference electrode (21), thus changing a current value outputted from a current output terminal in the field effect transistor Tr2.

**COPYRIGHT:** (C)2004,JPO



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-322633

(P2003-322633A)

(43)公開日 平成15年11月14日(2003.11.14)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード*(参考)
G 0 1 N 27/414		C 1 2 M 1/00	Z 4 B 0 2 9
C 1 2 M 1/00		1/34	Z 4 B 0 6 3
1/34		C 1 2 Q 1/68	A 5 F 1 1 0
C 1 2 Q 1/68		G 0 1 N 27/30	3 0 1 Y
H 0 1 L 29/786		H 0 1 L 29/78	6 2 5
審査請求 未請求 請求項の数43 O L (全 12 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2002-130151(P2002-130151)

(22)出願日 平成14年5月1日(2002.5.1)

(71)出願人 000002369

セイコーエプソン株式会社

東京都新宿区西新宿2丁目4番1号

(72)発明者 前田 浩

長野県諏訪市大和3丁目3番5号 セイコーエプソン株式会社内

(74)代理人 100079108

弁理士 稲葉 良幸 (外2名)

Fターム(参考) 4B029 AA07 BB20 CC03 FA15

4B063 QA01 QQ42 QR32 QS34 QX04

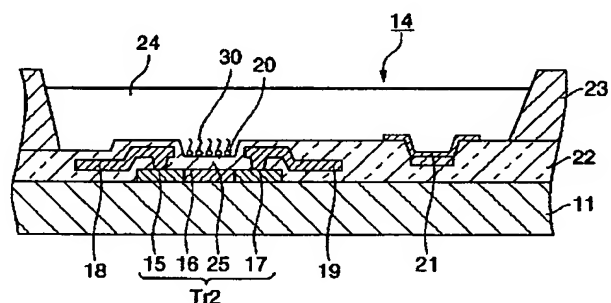
5F110 AA30 BB09 CC02 EE01

(54)【発明の名称】 センサセル、バイオセンサ及びこれらの製造方法

(57)【要約】

【課題】 ゲート電極上に結合するプローブDNAの結合密度が不均一になることによって、表面に露出したゲート電極が電界質のサンプル溶液を介して参照電極と導通することを防ぐ。

【解決手段】 本発明のセンサセルは、ターゲットDNAと選択的に反応するプローブDNA(30)を表面に結合する金属微粒子(20)と、ゲート絶縁膜(25)上に金属微粒子(20)が多数結合されてなる電界効果トランジスタTr2と、電位基準となる参照電極(21)とを備える。ターゲットDNAとプローブDNA(30)とがハイブリダイゼーションすることによって、各々の金属微粒子(20)と参照電極(21)との間に形成される微小容量の変化に伴い電界効果トランジスタTr2の相互コンダクタンスを変化させ、電界効果トランジスタTr2の電流出力端子から出力される電流値を変化させる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を表面に結合する金属微粒子と、

前記金属微粒子との間で容量素子を構成する電極と、  
前記受容体と生体分子との反応によって変化する前記容量素子の容量変化量を電気信号として出力するトランスデューサとを備える、センサセル。

【請求項2】 前記金属微粒子は絶縁膜上において多数固定されることによって、金属微粒子群を構成する一方で、少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置されている、請求項1に記載のセンサセル。

【請求項3】 前記金属微粒子は絶縁膜上において多数固定されることによって、金属微粒子群を構成する一方で、少なくとも一部の金属微粒子群については、当該金属微粒子群に混在する絶縁性微粒子によって個々の金属微粒子同士が導通しないように配置されている、請求項1に記載のセンサセル。

【請求項4】 前記金属微粒子の粒子数は前記絶縁性微粒子の粒子数とほぼ同程度である、請求項3に記載のセンサセル。

【請求項5】 前記金属微粒子の粒子サイズは前記絶縁性微粒子の粒子サイズとほぼ同程度である、請求項3又は請求項4に記載のセンサセル。

【請求項6】 前記金属微粒子の粒子形状は前記絶縁性微粒子の粒子形状とほぼ同程度である、請求項3乃至請求項5のうち何れか1項に記載のセンサセル。

【請求項7】 前記トランスデューサは、前記容量素子の容量変化に対応して相互コンダクタンスを変化させる電界効果トランジスタである、請求項1乃至請求項6のうち何れか1項に記載のセンサセル。

【請求項8】 前記絶縁膜はゲート絶縁膜である、請求項7に記載のセンサセル。

【請求項9】 前記絶縁膜は、ゲート電極に導通する平面電極上に成膜された絶縁膜である、請求項7に記載のセンサセル。

【請求項10】 前記金属微粒子の材質は、金、銀、白金、銅からなる群から選ばれる、請求項1乃至請求項9のうち何れか1項に記載のセンサセル。

【請求項11】 前記生体認識分子は、プローブDNAである、請求項1乃至請求項10のうち何れか1項に記載のセンサセル。

【請求項12】 特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を表面に結合する金属微粒子と、  
ゲート絶縁膜上に前記金属微粒子が多数結合されてなる電界効果トランジスタと、  
電位基準となる参照電極とを備え、  
前記受容体と生体分子とが反応することによって、各々

の金属微粒子と参照電極との間に形成される微小容量の変化に伴い前記電界効果トランジスタの相互コンダクタンスを変化させ、前記電界効果トランジスタの電流出力端子から出力される電流値を変化させる、センサセル。

【請求項13】 前記金属微粒子はゲート絶縁膜上において多数固定されることによって、金属微粒子群を構成する一方で、少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置されている、請求項12に記載のセンサセル。

【請求項14】 特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を表面に結合する金属微粒子と、

所定の面積を有する平面電極に導通するゲート電極を備えた電界効果トランジスタと、

電位基準となる参照電極とを備え、

前記金属微粒子は絶縁膜を介して前記平面電極上に多数配置しており、前記受容体と生体分子とが反応することによって、各々の金属微粒子と参照電極との間に形成される微小容量の変化に伴い前記電界効果トランジスタの相互コンダクタンスを変化させ、前記電界効果トランジスタの電流出力端子から出力される電流値を変化させる、センサセル。

【請求項15】 前記金属微粒子は前記絶縁膜上において多数固定されることによって、金属微粒子群を構成する一方で、少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置されている、請求項14に記載のセンサセル。

【請求項16】 前記金属微粒子は前記絶縁膜上において多数固定されることによって、金属微粒子群を構成する一方で、少なくとも一部の金属微粒子群については、当該金属微粒子群に混在する絶縁性微粒子によって個々の金属微粒子同士が導通しないように配置されている、請求項14に記載のセンサセル。

【請求項17】 前記金属微粒子の粒子数は前記絶縁性微粒子の粒子数とほぼ同程度である、請求項16に記載のセンサセル。

【請求項18】 前記金属微粒子の粒子サイズは前記絶縁性微粒子の粒子サイズとほぼ同程度である、請求項16又は請求項17に記載のセンサセル。

【請求項19】 前記金属微粒子の粒子形状は前記絶縁性微粒子の粒子形状とほぼ同程度である、請求項16乃至請求項18のうち何れか1項に記載のセンサセル

【請求項20】 前記金属微粒子の材質は、金、銀、白金、銅からなる群から選ばれる、請求項12乃至請求項19のうち何れか1項に記載のセンサセル。

【請求項21】 前記生体認識分子は、プローブDNAである、請求項12乃至請求項19のうち何れか1項に記載のセンサセル。

【請求項22】 請求項1乃至請求項21のうち何れか1項に記載のセンサセルをマトリクス状に配したセンサ

セルマトリクスを備える、バイオセンサ。

【請求項23】 生体反応を電気信号として出力するセンサセルをマトリクス状に配列したセンサセルマトリクスと、

前記センサセルマトリクスの行方向に並ぶ一群のセンサセルに接続する行選択線に所定の電圧信号を供給する行ドライバと、

前記センサセルマトリクスの列方向に並ぶ一群のセンサセルに接続する列選択線に所定の電圧信号を供給する列ドライバとを備える一方、

前記センサセルは、

特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を表面に結合する金属微粒子と、

ゲート絶縁膜上に前記金属微粒子が多数結合されてなる電界効果トランジスタと、

電位基準となる参照電極と、

前記列ドライバから供給される電圧信号を前記電界効果トランジスタのソース端子に供給するスイッチング素子とを備え、

前記スイッチング素子は前記行選択線を介して行ドライバから供給される電圧信号により開状態となり、前記列選択線を介して列ドライバから供給される電圧信号を前記電界効果トランジスタのソース端子に入力し、

前記受容体と生体分子とが反応することによって、各々の金属微粒子と前記参照電極との間に形成される微小容量の変化に伴い前記電界効果トランジスタの相互コンダクタンスを変化させ、前記電界効果トランジスタの電流出力端子から出力される電流値を変化させる、バイオセンサ。

【請求項24】 前記金属微粒子はゲート絶縁膜上に於いて多数固定されることによって、金属微粒子群を構成する一方で、少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置されている、請求項23に記載のバイオセンサ。

【請求項25】 生体反応を電気信号として出力するセンサセルをマトリクス状に配列したセンサセルマトリクスと、

前記センサセルマトリクスの行方向に並ぶ一群のセンサセルに接続する行選択線に所定の電圧信号を供給する行ドライバと、

前記センサセルマトリクスの列方向に並ぶ一群のセンサセルに接続する列選択線に所定の電圧信号を供給する列ドライバとを備える一方、

前記センサセルは、

特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を表面に結合する金属微粒子と、

所定の面積を有する平面電極に導通するゲート電極を備えた電界効果トランジスタと、

電位基準となる参照電極と、

前記列ドライバから供給される電圧信号を前記電界効果

トランジスタのソース端子に供給するスイッチング素子とを備え、

前記金属微粒子は絶縁膜を介して前記平面電極上に多数配置されており、

前記スイッチング素子は前記行選択線を介して行ドライバから供給される電圧信号により開状態となり、前記列選択線を介して列ドライバから供給される電圧信号を前記電界効果トランジスタのソース端子に入力し、

前記受容体と生体分子とが反応することによって、各々の金属微粒子と参照電極との間に形成される微小容量の変化に伴い前記電界効果トランジスタの相互コンダクタンスを変化させ、前記電界効果トランジスタの電流出力端子から出力される電流値を変化させる、バイオセンサ。

【請求項26】 前記金属微粒子は前記絶縁膜上に於いて多数固定されることによって、金属微粒子群を構成する一方で、少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置されている、請求項25に記載のバイオセンサ。

【請求項27】 前記金属微粒子は前記絶縁膜上に於いて多数固定されることによって、金属微粒子群を構成する一方で、少なくとも一部の金属微粒子群については、当該金属微粒子群に混在する絶縁性微粒子によって個々の金属微粒子同士が導通しないように配置されている、請求項25に記載のバイオセンサ。

【請求項28】 前記金属微粒子の粒子数は前記絶縁性微粒子の粒子数とほぼ同程度である、請求項27に記載のバイオセンサ。

【請求項29】 前記金属微粒子の粒子サイズは前記絶縁性微粒子の粒子サイズとほぼ同程度である、請求項27又は請求項28に記載のバイオセンサ。

【請求項30】 前記金属微粒子の粒子形状は前記絶縁性微粒子の粒子形状とほぼ同程度である、請求項27乃至請求項29のうち何れか1項に記載のバイオセンサ。

【請求項31】 前記金属微粒子の材質は、金、銀、白金、銅からなる群から選ばれる、請求項23乃至請求項30のうち何れか1項に記載のバイオセンサ。

【請求項32】 前記生体認識分子は、プローブDNAである、請求項23乃至請求項31のうち何れか1項に記載のバイオセンサ。

【請求項33】 生体反応に起因して容量値が変動する容量素子の製造方法であって、

多数の金属微粒子を含む液滴を、液滴吐出ヘッドから絶縁膜表面に向けて吐出し、絶縁膜上に分散させて金属微粒子群を形成する工程と、

前記金属微粒子を含む溶媒を所定の雰囲気の下で乾燥させ、前記金属微粒子を絶縁膜上に固着させる工程と、

特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を前記金属粒子の表面に結合させる工程とを含む、容量素子の製造方法。

【請求項34】 前記絶縁膜上に形成された金属微粒子群のうち少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置する、請求項33に記載の容量素子の製造方法。

【請求項35】 前記金属微粒子とともに、絶縁性微粒子を液滴吐出ヘッドから吐出し、前記絶縁膜上に形成された金属微粒子群のうち少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置する、請求項34に記載の容量素子の製造方法。

【請求項36】 前記絶縁膜表面に予め絶縁性微粒子を配置しておくことで、前記絶縁膜上に形成された金属微粒子群のうち少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置する、請求項33に記載の容量素子の製造方法。

【請求項37】 前記金属微粒子の粒子数は前記絶縁性微粒子の粒子数とほぼ同程度である、請求項35又は請求項36に記載の容量素子の製造方法。

【請求項38】 前記金属微粒子の粒子サイズは前記絶縁性微粒子の粒子サイズとほぼ同程度である、請求項35乃至請求項37のうち何れか1項に記載の容量素子の製造方法。

【請求項39】 前記金属微粒子の粒子形状は前記絶縁性微粒子の粒子形状とほぼ同程度である、請求項35乃至請求項38のうち何れか1項に記載の容量素子の製造方法。

【請求項40】 前記金属微粒子の材質は、金、銀、白金、銅からなる群から選ばれる、請求項35乃至請求項39のうち何れか1項に記載の容量素子の製造方法。

【請求項41】 前記生体認識分子は、プローブDNAである、請求項35乃至請求項40のうち何れか1項に記載の容量素子の製造方法。

【請求項42】 請求項35乃至請求項41のうち何れか1項に記載の方法で容量素子を製造する工程と、前記容量素子の容量変化量を電気信号として出力するトランスデューサを製造する工程とを含む、センサセルの製造方法。

【請求項43】 マトリクス状に配列された個々のセンサセルを請求項42に記載の方法で製造する工程を含む、バイオセンサの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は遺伝子解析、生体情報解析等に用いられるバイオセンサに関する。

【0002】

【従来の技術】近年、ゲノムプロジェクトの進展により、各生物の遺伝子構造が次々に明らかになってきており、この成果を生命現象の解析に結び付けるためにもDNAの塩基配列の解釈、及び遺伝子情報の機能解析が課題となっている。細胞内における全ての遺伝子の発現量を一度にモニタリングするためのシステムとして、反応

ウェル内におけるDNAハイブリダイゼーションを電気的に検出する容量型センサが知られている。この種の容量型センサにおいては、電界効果トランジスタのゲート絶縁膜上に金薄膜からなるゲート電極を成膜し、一本鎖DNAの末端に導入されたチオール基との金-硫黄配位結合を介してプローブDNAをゲート電極表面に高密度に固定し、サンプル溶液に含まれるターゲットDNAと前記プローブDNAとをハイブリダイゼーションさせることにより、ゲート電極と参照電極からなるキャパシタ容量を変動させ、さらには電界効果トランジスタの相互コンダクタンスを変動させることによって、チャネルを流れるドレイン電流の変動値を検出することにより、DNAハイブリダイゼーションを検出している。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、チオール基を導入したプローブDNAのゲート電極上への固定は、当該プローブを含む溶液をゲート電極上に塗布し、チオール基とゲート電極の化学的吸着によって実現されるが、その結合密度にばらつきが生じる場合がある。このように、結合密度にばらつきが生じると、結合密度が疎であるゲート電極表面がプローブDNAの集合からなる膜表面に露出し、当該露出部分が電界質のサンプル溶液を介して参照電極と導通してしまう結果、ゲート電極と参照電極との間に形成されるはずのキャパシタが形成されなくなり、ターゲットDNAとプローブDNAとがハイブリダイズしても、電界効果トランジスタのコンダクタンスを変えるには至らず、反応ウェル内のDNAハイブリダイゼーションを検出できない不都合が生じる。

【0004】そこで、本発明は上記の問題点を解決し、受容体の結合密度にばらつきが生じても高精度なセンシングを可能とする技術を提案することを課題とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するため、本発明のセンサセルは、特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を表面に結合する金属微粒子と、前記金属微粒子との間で容量素子を構成する電極と、前記受容体と生体分子との反応によって変化する前記容量素子の容量変化量を電気信号として出力するトランスデューサとを備える。

【0006】金属微粒子の表面積は微小であるため、その表面に受容体を均一に固定することができる。

【0007】好ましくは、前記金属微粒子は絶縁膜上において多数固定されることによって、金属微粒子群を構成する一方で、少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置する。

【0008】かかる構成により、一部の金属微粒子が電界質のサンプル溶液を介して参照電極と導通したとしても、少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置されているた

め、全ての金属微粒子が導通することがない。

【0009】ここで、「一部の金属微粒子群」とは、絶縁膜上に固定された多数の金属微粒子が形成する金属微粒子群のうち、相互に導通していない、つまり、絶縁性が確保されている多数の金属微粒子から成る群をいい、部分微粒子群と称することもできる。

【0010】好ましくは、前記金属微粒子は絶縁膜上において多数固定されることによって、金属微粒子群を構成する一方で、少なくとも一部の金属微粒子群については、当該金属微粒子群に混在する絶縁性微粒子によって個々の金属微粒子同士が導通しないように配置する。

【0011】多数の絶縁性微粒子を金属微粒子群の中に混在させることによって、金属微粒子同士の導通をより効果的に防ぐことができる。

【0012】好ましくは、前記金属微粒子の粒子数を前記絶縁性微粒子の粒子数とほぼ同程度にする。

【0013】これにより、金属微粒子を適度な分散密度で分散させることができるとともに、同微粒子同士の絶縁性を効果的に確保することができる。

【0014】好ましくは、前記金属微粒子の粒子サイズは前記絶縁性微粒子の粒子サイズとほぼ同程度にする。

【0015】これにより、金属微粒子と絶縁性微粒子とが均一に混ざる結果、金属微粒子同士の絶縁をより効果的に確保することができる。

【0016】好ましくは、前記金属微粒子の粒子形状を前記絶縁性微粒子の粒子形状とほぼ同程度にする。これにより、金属微粒子と絶縁性微粒子とが均一に混ざる結果、金属微粒子同士の絶縁をより効果的に確保することができる。

【0017】好ましくは、前記トランスデューサは、前記容量素子の容量変化に対応して相互コンダクタンスを変化させる電界効果トランジスタとする。

【0018】かかる構成により、受容体と生体分子との反応を電界トランジスタから出力されるドレイン電流の変動値を基に検出することができる。

【0019】好ましくは、前記絶縁膜をゲート絶縁膜とする。

【0020】これにより、ゲート絶縁膜上に形成された金属微粒子群と上記電極との間に形成される微小キャパシタの容量変化に対応して電界効果トランジスタの相互コンダクタンスを変化させることができる。

【0021】本発明の他の形態として、前記絶縁膜を、ゲート電極に導通する平面電極上に成膜された絶縁膜としてもよい。

【0022】好ましくは、前記金属微粒子の材質は、金、銀、白金、銅からなる群から選ばれるものとする。

【0023】これらの材質を利用することで、チオール官能基を有する硫黄化合物との化学的な吸着を自発的に促すことができ、受容体の固定に好適である。

【0024】好ましくは、前記生体認識分子は、プルー

ブDNAとする。

【0025】これにより、大量な遺伝子情報の解析に好適なDNAチップを作製することができる。

【0026】本発明の他の形態に係わるセンサセルは、特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を表面に結合する金属微粒子と、ゲート絶縁膜上に前記金属微粒子が多数結合されてなる電界効果トランジスタと、電位基準となる参照電極とを備え、前記受容体と生体分子とが反応することによって、各々の金属微粒子と参照電極との間に形成される微小容量の変化に伴い前記電界効果トランジスタの相互コンダクタンスを変化させ、前記電界効果トランジスタの電流出力端子から出力される電流値を変化させる。

【0027】金属微粒子の表面積は微小であるため、その表面に受容体を均一に固定できるとともに、受容体と生体認識分子との反応に伴う金属微粒子の電位変化を基に電界効果トランジスタの相互コンダクタンスを変化させ、前記反応をドレイン電流の変化として検出できる。

【0028】好ましくは、前記金属微粒子は絶縁膜上において多数固定されることによって、金属微粒子群を構成する一方で、少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置する。

【0029】かかる構成により、一部の金属微粒子が電界質のサンプル溶液を介して参照電極と導通したとしても、少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置されているため、ゲート絶縁膜上の全ての金属微粒子が導通することを防ぐことができる。

【0030】本発明の他の形態に係わるセンサセルは、特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を表面に結合する金属微粒子と、所定の面積を有する平面電極に導通するゲート電極を備えた電界効果トランジスタと、電位基準となる参照電極とを備え、前記金属微粒子は絶縁膜を介して前記平面電極上に多数配置しており、前記受容体と生体分子とが反応することによって、各々の金属微粒子と参照電極との間に形成される微小容量の変化に伴い前記電界効果トランジスタの相互コンダクタンスを変化させ、前記電界効果トランジスタの電流出力端子から出力される電流値を変化させる。

【0031】本発明のバイオセンサは、本発明のセンサセルをマトリクス状に配したセンサセルマトリクスを備える。

【0032】本発明のセンサセルをマトリクス状に配列することで、大量の遺伝子情報の解析や各種の生体情報の解析に好適なセンサを提供することができる。

【0033】本発明の他の形態に係わるバイオセンサは、生体反応を電気信号として出力するセンサセルをマ



トリクス状に配列したセンサセルマトリクスと、前記センサセルマトリクスの行方向に並ぶ一群のセンサセルに接続する行選択線に所定の電圧信号を供給する行ドライバと、前記センサセルマトリクスの列方向に並ぶ一群のセンサセルに接続する列選択線に所定の電圧信号を供給する列ドライバとを備える一方、前記センサセルは、特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を表面に結合する金属微粒子と、ゲート絶縁膜上に前記金属微粒子が多数結合されてなる電界効果トランジスタと、電位基準となる参照電極と、前記列ドライバから供給される電圧信号を前記電界効果トランジスタのソース端子に供給するスイッチング素子とを備え、前記スイッチング素子は前記行選択線を介して行ドライバから供給される電圧信号により開状態となり、前記列選択線を介して列ドライバから供給される電圧信号を前記電界効果トランジスタのソース端子に入力し、前記受容体と生体分子とが反応することによって、各々の金属微粒子と前記参照電極との間に形成される微小容量の変化に伴い前記電界効果トランジスタの相互コンダクタンスを変化させ、前記電界効果トランジスタの電流出力端子から出力される電流値を変化させる。

【0034】かかる構成により、受容体と生体分子との反応を電界効果トランジスタから出力される電流値の変化を基に検出できるため、大量の遺伝子情報の解析や各種の生体情報の解析に好適である。

【0035】本発明の他の形態に係わるバイオセンサは、生体反応を電気信号として出力するセンサセルをマトリクス状に配列したセンサセルマトリクスと、前記センサセルマトリクスの行方向に並ぶ一群のセンサセルに接続する行選択線に所定の電圧信号を供給する行ドライバと、前記センサセルマトリクスの列方向に並ぶ一群のセンサセルに接続する列選択線に所定の電圧信号を供給する列ドライバとを備える一方、前記センサセルは、特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を表面に結合する金属微粒子と、所定の面積を有する平面電極に導通するゲート電極を備えた電界効果トランジスタと、電位基準となる参照電極と、前記列ドライバから供給される電圧信号を前記電界効果トランジスタのソース端子に供給するスイッチング素子とを備え、前記金属微粒子は絶縁膜を介して前記平面電極上に多数配置されており、前記スイッチング素子は前記行選択線を介して行ドライバから供給される電圧信号により開状態となり、前記列選択線を介して列ドライバから供給される電圧信号を前記電界効果トランジスタのソース端子に入力し、前記受容体と生体分子とが反応することによって、各々の金属微粒子と参照電極との間に形成される微小容量の変化に伴い前記電界効果トランジスタの相互コンダクタンスを変化させ、前記電界効果トランジスタの電流出力端子から出力される電流値を変化させる。

【0036】かかる構成により、受容体と生体分子との反応を電界効果トランジスタから出力される電流値の変化を基に検出できるため、大量の遺伝子情報の解析や各種の生体情報の解析に好適である。

【0037】本発明の容量素子の製造方法は、生体反応に起因して容量値が変動する容量素子の製造方法であって、多数の金属微粒子を含む液滴を、液滴吐出ヘッドから絶縁膜表面に向けて吐出し、絶縁膜上に分散させて金属微粒子群を形成する工程と、前記金属微粒子を含む溶媒を所定の雰囲気の下で乾燥させ、前記金属微粒子を絶縁膜上に固着させる工程と、特定の生体分子と選択的に反応する生体認識分子を受容体とし、当該受容体を前記金属粒子の表面に結合させる工程とを含む。

【0038】かかる方法により、絶縁膜上に金属微粒子を適度な分散密度で分散させることができるとともに、これらの金属微粒子の微小表面積に受容体を固定するため、受容体の結合密度を均一に揃えることができる。

【0039】好ましくは、前記絶縁膜上に形成された金属微粒子群のうち少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置する。

【0040】かかる構成により、一部の金属微粒子が電界質のサンプル溶液を介して参照電極と導通したとしても、少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置されているため、全ての金属微粒子が導通することがない。

【0041】好ましくは、前記金属微粒子とともに、絶縁性微粒子を液滴吐出ヘッドから吐出し、前記絶縁膜上に形成された金属微粒子群のうち少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置する。

【0042】金属微粒子とともに絶縁性微粒子を吐出することで、金属微粒子同士の導通を効果的に防ぐことができる。

【0043】好ましくは、前記絶縁膜表面に予め絶縁性微粒子を配置しておくことで、前記絶縁膜上に形成された金属微粒子群のうち少なくとも一部の金属微粒子群については、個々の金属微粒子同士が導通しないように配置する。

【0044】絶縁膜上に予め絶縁性微粒子を配置しておくことで、金属微粒子同士の導通を効果的に防ぐことができる。

【0045】本発明のセンサセルの製造方法は、本発明の容量素子の製造方法で容量素子を製造する工程と、前記容量素子の容量変化量を電気信号として出力するトランスデューサを製造する工程とを含む。

【0046】本発明のバイオセンサの製造方法は、マトリクス状に配列された個々のセンサセルを本発明の方法で製造する工程を含む。

【0047】



【発明の実施の形態】発明の実施の形態1. 以下、各図を参照して本実施の形態について説明する。

【0048】図1はバイオセンサの主要回路構成図である。同センサは、基板11上においてN行M列のマトリクス状に配列され、センサセルマトリクスを構成するセンサセル10と、当該センサセルマトリクスの列方向に並ぶ一群のセンサセル10に所定の電圧を供給するための列選択線 $X_1, X_2, \dots$ を駆動する列ドライバ12と、センサセルマトリクスの行方向に並ぶ一群のセンサセル10を選択し、センサセル10におけるセンシング機能をスイッチング制御するための行選択線 $Y_1, Y_2, \dots$ を駆動する行ドライバ13とを備えて構成されている。センサセル10は、基板11上に形成された反応ウェル14内におけるプローブDNAとターゲットDNAとのハイブリダイゼーションを電気信号として検出するためのセンサであり、DNAハイブリダイゼーションに起因して容量値が変動するキャパシタCsと、センサセル10のセンシング機能をスイッチング制御するためのスイッチングトランジスタTr1と、DNAハイブリダイゼーションを電気信号に変換して外部回路に出力するトランスデューサ（信号変換素子）としてのトランジスタTr2とを備えて構成されている。スイッチングトランジスタTr1及びトランジスタTr2は電界効果トランジスタである。

【0049】ここで、センサセル10の動作原理の概略について説明する。同図に示すセンサセル10をアクティブにし、センシング結果を電気信号として出力するには、行選択線 $Y_1$ をHレベルに設定し、スイッチングトランジスタTr1をオフ状態（閉状態）からオン状態（開状態）に遷移させる一方で、列選択線 $X_1, X_2$ を各々Hレベルに設定する。スイッチングトランジスタTr1はオン状態となっているため、トランジスタTr2のソース端子にはスイッチングトランジスタTr1を介して列選択線 $X_2$ からの電源電圧が供給され、トランジスタTr2がピンチオフ領域で動作できる状態になっている。トランジスタTr2はピンチオフ領域で動作することによって、列選択線 $X_2$ から供給される電源電圧の変動や温度変化に対して非常に安定したドレイン電流を出力するため、定電流源と電気的に等価になる。当該定電流源から出力される電流値はトランジスタTr2のゲート電圧によって一意に定まる。

【0050】一方、反応ウェル14内でDNA断片のハイブリダイズが生じると、相補結合により二本鎖DNAとなるため、キャパシタCsの誘電率及び電極間距離が変化する。キャパシタCsの容量値は誘電率に比例し、電極間距離に反比例するため、上記ハイブリダイズに起因してキャパシタCsの容量値は変動する。列選択線 $X_1$ を介してトランジスタTr2のゲート端子に印加される電源電圧は、キャパシタCsの容量値によって定まるため、キャパシタCsの容量値が変動すると、トランジ

スタTr2の相互コンダクタンスも変動する。ハイブリダイゼーションの前後におけるセンサセル10からの出力電流の値を読み取ることによって、反応ウェルでのDNAハイブリダイゼーションをリアルタイムにモニタリングすることができる。

【0051】このように、マトリクス状に配列された個々のセンサセル10にわずかに異なる塩基配列を有するプローブDNAを高密度にスポットし、個々のセンサセル10からの出力信号をコンピュータ装置に取り込み、当該コンピュータ装置において前記出力信号を数値化してデータ解析することにより、遺伝子解析をリアルタイムに行うことができる。通常、ハイブリダイゼーションは塩基配列が完全に一致していなくても生じ得るため、ターゲットDNAは複数のセンサセル10にある程度の分布をもって相補結合する。ターゲットDNAの塩基配列は、出力電流の変化量が一番大きいセンサセル10に固定されているプローブDNAとの相同性（遺伝的な類似性）が一番高いと予測できる。本実施形態のバイオセンサを利用した遺伝子解析技術は、遺伝子疾患の検査や、法医学的な鑑定などに応用できる。また、センサセル10は容量型センサとして機能するため、反応ウェルでのDNAハイブリダイゼーションを敏感に検出ことができ、シグナル検出の即時性に優れている。

【0052】尚、上記の構成において、列選択線は電圧供給線、行選択線は走査線、列ドライバはXドライバ、行ドライバはYドライバと称することもできる。また、本実施形態のバイオセンサはバイオチップ、DNAチップ、DNAマイクロアレイ、反応場アレイ、或いは単にセンサアレイと称することもできる。

【0053】図3はセンサセル10の反応ウェル14を中心とする主要回路の断面構造図である。トランジスタTr2はゲート絶縁膜25と、ドレイン領域15と、チャンネル領域16と、ソース領域17とを含んで構成されるMOSトランジスタである。また、ソース電極19は上述した列ドライバ12から電源電圧の供給を受け、トランジスタTr2がピンチオフ領域で動作できる状態に設定されている。ドレイン電極18はチャンネル領域16を流れるドレイン電流を外部回路に出力するための端子である。トランジスタTr2はプラズマCVDなどで成膜された窒化シリコン膜などのパッシベーション膜22で被覆されており、サンプル溶液24がトランジスタ内部に浸水しないよう保護している。反応ウェル14は酸化シリコンなどの絶縁膜23をエッチング加工して凹状に形成されたマイクロウェルであり、検査に必要なターゲットDNAを含むサンプル溶液24を必要かつ十分な量だけ充填できる容積が確保されている。セルアレイの高集積化を実現するには、隣接する反応ウェル14同士の間隔は狭い方が望ましいが、サンプル溶液のクロスコンタミネーションが生じないように、所定の間隔を設ける必要がある。

【0054】ゲート絶縁膜25上には多数の金属微粒子20が適度な分散密度で固着されている。好ましい分散密度は金属微粒子20の粒子径及びトランジスタTr2のチャネル面積によって異なるが、金属微粒子20が相互に導通しないように、且つ粒子間隔が開きすぎない程度の適度な微小間隔をおいて配置できる分散密度であることが望ましい。より具体的には、これらの金属微粒子20におけるDNAハイブリダイゼーションに起因する電位変化によって、チャネル領域16に反転層を形成せしめるだけの分散密度が必要である。このような適度な密度で配置される多数の金属微粒子20の集合体（微粒子群）は巨視的にみるとトランジスタTr2のゲート電極として機能する。金属微粒子20の材質としては、プローブDNAが固定できるものであれば特に限定されるものではなく、硫黄化合物を化学的に吸着できる金属材料であれば、金、銀、白金、銅などが好適である。

【0055】図4に示すように、これらの金属微粒子20の表面にはプローブDNA30がその末端に導入されたチオール基との金-硫黄配位結合を介して均一に結合している。オリゴヌクレオチドにチオール基を導入する手法は、Chemistry Letters1805-1808 (1994)又はNucleic Acids Res.,13,4484(1985)にて詳細に開示されている。プローブDNA30となるDNA鎖としては、ターゲットDNAと相補的な塩基配列を有するもの、例えば、生体試料から抽出したDNA鎖を制限酵素で切断し、電気泳動による分解などで精製した一本鎖DNA若しくは生化学的に合成したオリゴヌクレオチド、PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）産物、cDNAなどを用いることができる。一方、ターゲットDNAとしては、生物材料から抽出したDNA鎖を遺伝子分解酵素若しくは超音波処理で分解したもの、又は特定のDNA鎖からPCRによって増幅させた一本鎖DNA等を用いることができる。ここで、金属微粒子20の形状は特に限定されるものではないが、同微粒子表面へのプローブDNA30の結合を均一にするためには、球体若しくはこれに近い形状が望ましい。

【0056】このように、個々の金属微粒子20の表面に所定の誘電率を有するプローブDNA30を固定することにより、各々の金属微粒子20と参照電極21との間には微小キャパシタが形成される。参照電極21は上述の列ドライバ12から定電圧 $V_{ref}$ の供給を受けている。トランジスタTr2の等価回路は、図2に示すように、ゲート電極上に多数の微小キャパシタが並列接続する回路構成となる。金属微粒子の個数を $n$  ( $n \gg 1$ )とし、微小キャパシタの容量を $\Delta C_s$ とすれば、キャパシタ $C_s$ の容量は $n \Delta C_s$ となる。個々の金属微粒子20の表面に固定されているプローブDNA30と、サンプル溶液24中に含まれるターゲットDNAとがハイブリダイスすることにより、微小キャパシタの容量が変動する。それぞれの微小キャパシタの容量変化量は異なる

が、これらの容量変化量の総和がキャパシタ $C_s$ の容量変化量となり、トランジスタTr2の相互コンダクタンスを変化させる。

【0057】ゲート絶縁膜25上への金属微粒子20の固定方法として、各種の固定方法が考えられるが、いわゆるインクジェット方式が望ましい。本明細書において、インクジェット方式とは、電気エネルギーを機械エネルギーに変換する電気機械変換素子、若しくは発熱抵抗体を有する発熱素子等の電気熱変換体を利用して液滴を吐出させる方式のことをいうものとする。前者の一般的な例は、ピエゾ素子のような電気機械変換素子に供給される電気エネルギーを機械エネルギーに変換して微小液滴を吐出するピエゾジェット方式であり、後者の一般的な例は、熱エネルギーを利用して気泡を発生させ、液滴を吐出するサーマルジェット方式／バブルジェット（登録商標）方式である。同方式を用いる場合には、有機溶媒などの分散剤に分散された金属微粒子20を液滴吐出ヘッド（インクジェットヘッド）から吐出させ、ゲート絶縁膜25上に均一に塗布する。液滴吐出ヘッドを用いれば、数 $\mu m$ 程度の微小スポットへの液滴吐出制御を正確かつ迅速に行える上に、ゲート絶縁膜25の平面形状に合わせて容易にパターンニングを行えるメリットがある。

【0058】また、金属微粒子20を含む分散剤としては、微小液滴の飛翔、吐出が安定的に行われる溶媒であれば特に限定されるものではなく、金属微粒子20と分散剤が混合した状態で液滴吐出可能となる物性値となるものであればよい。このような分散剤として、例えば、キシレン、トルエン、ドデシルベンゼン、ミネラルスピリット、トリデカン、 $\alpha$ -テルピネオールなどの高融点有機溶媒を用い、粘度 $1 \text{ cPs} \sim 20 \text{ cPs}$ 、表面張力 $30 \text{ mN/m} \sim 50 \text{ mN/m}$ となる範囲に調製すればよい。液滴吐出ヘッドからの液滴吐出を安定的に行わせるには、液滴吐出ヘッドの貯蔵室内で分散剤が乾燥しにくいほうが望ましく、できるだけ高融点材料を選択するのが好ましい。

【0059】本実施形態によれば、ゲート絶縁膜25上に適度な分散密度で固定される金属微粒子20の表面にプローブDNA30を結合することにより、大部分の金属微粒子20の表面上に隙間なく均一な結合密度でプローブDNA30を結合させることができる。つまり、従来ではゲート電極上の比較的大面積のチャネル領域全体にわたって均一にプローブDNAを結合しなければならず、結合密度にばらつきが生じる結果、上述した問題点が生じていたのに対し、本実施形態によれば、微小な表面積を有する金属微粒子20にプローブDNA30を結合すればよいので、DNA末端にチオール基が導入されたプローブDNAを含む溶液をこれら金属微粒子群に万遍なく塗布するだけで、大多数の金属微粒子20の表面に化学的に吸着されるプローブDNA30の結合密度を

均一且つ高密度にすることができる。このため、ごく一部の金属微粒子群の表面に結合されるプローブDNA30の結合密度が均一とならず、結合密度が疎な部分において電界質のサンプル溶液24を介して参照電極21と導通したとしても、微小キャパシタが形成されなくなるのは金属微粒子群のごく一部であり、大多数の金属微粒子20は微小キャパシタを形成することができ、ゲート電極と参照電極が導通することによって、トランジスタTr2のコンダクタンスを変化させることができないといった不都合を解消できる。

【0060】尚、上記の構成において、トランジスタTr2のゲート絶縁膜25上に金属微粒子20とともに絶縁性微粒子を適度な分散密度で固定するように構成してもよい。絶縁性微粒子の詳細については後述するが、同微粒子を金属微粒子20とともにゲート絶縁膜25上に配置することで、金属微粒子20同士の絶縁性をより効果的に確保することができる。

【0061】また、上記の構成において、ゲート絶縁膜25上に形成された金属微粒子群は電極型センサにおける作用極をなすものであるが、トランジスタTr2のゲート電極には電流が流れないため、説明の便宜上、対極を省略している（後述する実施形態2においても同様である）。また、上記の説明においては、バイオセンサの受容体としてプローブDNAを用いることにより遺伝子解析を行う場合を例示したが、本発明はこれに限られず、例えば、抗原を受容体とすることで抗原抗体反応を検出したり、酵素を受容体とすることで酵素基質反応を検出することもできる。つまり、受容体の種類によって、酵素センサ、免疫センサ、微生物センサ、オルガネラセンサ、組織センサ、レセプタセンサなどに分類し、用途別に使い分けることができる。このように、バイオセンサの用途に応じて分子認識作用のある生体分子を受容体として適宜選択することにより、各種の生化学物質のセンシングを行うことができる。このようなバイオセンサは医療現場や個人で用いられるポイントオブケアデバイスや、ヘルスケアデバイスに应用することが可能である。

【0062】発明の実施の形態2。以下、各図を参照して本実施の形態について説明する。

【0063】図5は第2の実施形態に係わるセンサセルの主要部分の平面図、図6は同センサセルのA-A線断面図である。図6に示すように、トランジスタTr2は基板11上において半導体製造プロセスを用いて形成されたゲート電極26と、ゲート絶縁膜25と、ドレイン領域15と、チャネル領域16と、ソース領域17と、ドレイン電極18と、ソース電極19とを含んで構成されるMOSTランジスタである。同トランジスタはパッシベーション膜22で被覆されており、その上部には絶縁膜23をエッチング加工して凹状に形成された反応ウェル14内にターゲットDNAを含むサンプル溶液24

が充填されている。

【0064】図5に示すように、トランジスタTr2と平面的に重複しない位置、つまり、同トランジスタから若干の距離をおいた位置に略方形の平面電極27が形成されている。この平面電極27はゲート電極26のフォトリソ工程の際に同時にパターン成膜されるものであり、ゲート電極26と同一の導伝性膜、例えば、リン(P)がドーパされたポリシリコンから構成されている。平面電極27は反応ウェル14内におけるDNAハイブリダイゼーションを検出するために必要かつ十分なキャパシタ面積を有している。さらに、平面電極27の近傍には電位基準となる参照電極21が形成されている。参照電極21は照合電極、比較電極と称される場合もある。図6に示すように、平面電極27の上部に成膜されているパッシベーション膜22はマイクロメートルオーダーの粒子サイズを有する多数の微粒子が確実に固着できるだけの面積を有する凹部28が形成されている。この凹部28内には多数の金属微粒子20と絶縁性微粒子40とが所定の分散密度で混在し、且つその表面にプローブDNA30を結合した状態でパッシベーション膜22上に固着されている。

【0065】本発明の望ましい態様として、個々の金属微粒子20を取り囲むように、つまり、金属微粒子20同士が相互に接触することにより電気的に導通しないように、絶縁性微粒子40を凹部28内に分散させるのが好適である。このような絶縁性微粒子40として、絶縁性材質からなる微粒子であれば、その材質、粒子サイズ、形状、粒子数などは特に限定されるものではないが、材質としては、例えば、酸化シリコン、アルミナ、天然ゴムラテックスなどの絶縁性に優れた材質が望ましい。また、本発明の望ましい態様として、金属微粒子20が適度な分散密度で分散し、かつ同微粒子同士が互いに導通しないように調整するため、同粒子の粒子サイズ、形状及び粒子数は、絶縁性微粒子40とほぼ同程度の粒子サイズ、形状及び粒子数とするのが望ましい。金属微粒子20の粒子サイズ、形状及び粒子数を絶縁性微粒子40の粒子サイズ、形状及び粒子数とそれぞれ同程度に設計することで、これら二種類の微粒子をパッシベーション膜22上に分散させたとき、確率的にはこれらの微粒子の分散密度をほぼ同程度にすることができ、金属微粒子20が絶縁性微粒子40同士の隙間に入り込むことで個々の金属微粒子20ができるだけ互いに接触することなく、また仮に複数の金属微粒子20が集合して粒子団を形成したとしても、当該粒子団のサイズはあまり大きくならないと予想できるため、他の金属微粒子20との絶縁性をより確実に保つことができる。

【0066】このように、個々の金属微粒子20ができるだけ互いに導通することなく、他の金属微粒子20との絶縁性を保つことにより、これら金属微粒子20の表面に結合されたプローブDNA30を介して参照電極2

1との間に多数の微小キャパシタを形成することができる。当該微小キャパシタの個数は金属微粒子20同士の絶縁性、つまり、同粒子の絶縁性微粒子40に対する混ざり具合によって微妙に異なるが、凹部28内に絶縁性微粒子40を混在させることで、その個数を金属微粒子20の個数とできるだけ近いものにすることが可能である。

【0067】本実施形態において、微小な表面積を有する金属微粒子20にプローブDNA30を結合する際には、上述の実施形態1と同様に、DNA末端にチオール基が導入されたプローブDNAを含む溶液をこれら金属微粒子群に万遍なく塗布するだけで、大多数の金属微粒子20の表面に化学的に吸着されるプローブDNA30の結合密度をほぼ均一にすることができるが、これに加えて、一部の金属微粒子群についてはプローブDNA30の結合密度が均一でなく、結合密度が疎な部分において電界質のサンプル溶液24を介して参照電極21と導通する場合が生じても、本実施形態では、個々の金属微粒子20は互いに接触しないように絶縁性がより一層確実に確保されているため、参照電極21と導通する金属微粒子20の個数を可能な限り少なくすることができる。

【0068】凹部28内に金属微粒子20及び絶縁性微粒子40を固着する手法として、幾つかの手法が考えられるが、例えば、凹部28内に予め絶縁性微粒子40を適度な分散密度で万遍なく固着しておき、その上で個々の絶縁性微粒子40の隙間を埋めるように金属微粒子20を固着する。本発明の望ましい態様によれば、これら二種類の微粒子の固着手段として、上述のインクジェット方式が好ましい。同方式によれば、凹部28のような微小スポットに対して正確に微粒子を塗布することができる上に、凹部28の形状に合わせてマイクロメートルオーダの正確さで容易にパターンニングできるためである。但し、凹部28内における絶縁性微粒子40の分布に偏りがあると、後工程で塗布される金属微粒子20同士の電気的導通の割合が相対的に高くなるため、液滴吐出ヘッドの貯蔵室に充填される幾つかの絶縁性微粒子40が分散剤中に分散している状態において集合し、一定の固まりを有する粒子団とならないように、分散剤を選択する必要がある。

【0069】このような分散剤としては、微小液滴の飛翔、吐出が安定的に行われる溶媒であれば特に限定されるものではなく、絶縁性微粒子40と分散剤が混合した状態で液滴吐出可能となる物性値となるものであればよい。具体的には、粘度1cPs～20cPs、表面張力30mN/m～50mN/mとなる範囲が好ましい。また、液滴吐出ヘッドからの液滴吐出を安定的に行わせるには、液滴吐出ヘッドの貯蔵室内で分散剤が乾燥しにくいほうが望ましく、できるだけ高融点材料を選択するのが好ましい。このような分散剤として、例えば、キシレン、トルエン、ドデシルベンゼン、ミネラルスピリッ

ト、トリデカン、 $\alpha$ -テルピネオールなどの高融点有機溶媒などを挙げることができる。凹部28内に絶縁性微粒子40を塗布し、乾燥に適した雰囲気中に制御して、絶縁性微粒子40を凹部28内に固着したならば、これらの絶縁性微粒子40の隙間を埋めるように、多数の金属微粒子20をインクジェット方式により凹部28内に吐出し、溶媒を乾燥させて同微粒子を固着させる。

【0070】尚、上記の例に替えて、金属微粒子20と絶縁性微粒子40とを所定の比率で分散剤に混同した状態で、インクジェット方式により両者を同時に凹部28内に塗布し、所定の雰囲気下で乾燥させてこれらの微粒子を固着させてもよい。これら二種類の微粒子の粒子サイズ及び形状を同程度にするならば、両者の混合比率は1:1が望ましい。また、凹部28の底面に単一の金属微粒子20が入り込むことができるだけの微小な凹凸を形成した上で、凹部28内に金属微粒子20を塗布し、当該凹凸内部に同微粒子を嵌合させるようにして、個々の金属微粒子20相互間の絶縁性を確保してもよい。このような微小な凹凸パターンはパッシベーション膜22のエッチング加工で容易に形成できる。

【0071】

【発明の効果】本発明によれば、金属微粒子の表面に受容体を結合することで、生体反応を検出するための容量素子を製造するため、同微粒子表面への受容体を均一に結合させることが可能となり、従来のように、容量素子を構成する電極間が導通するという不具合を解消できる。さらに、金属微粒子に加えて絶縁性微粒子を混在させることで、金属微粒子同士が導通しないように、その絶縁性を効果的に確保することができる。

【0072】また、金属微粒子の粒子数を絶縁性微粒子の粒子数とほぼ同程度にすることにより、金属微粒子を適度な分散密度で分散させることができるとともに、同微粒子同士の絶縁性を効果的に確保することができる。また、金属微粒子の粒子サイズを絶縁性微粒子の粒子サイズとほぼ同程度にすることにより、金属微粒子と絶縁性微粒子とが均一に混ざる結果、金属微粒子同士の絶縁をより効果的に確保することができる。また、金属微粒子の粒子形状を絶縁性微粒子の粒子形状とほぼ同程度にすることにより、金属微粒子と絶縁性微粒子とが均一に混ざる結果、金属微粒子同士の絶縁をより効果的に確保することができる。

【0073】また、生体反応を電気信号に変換するためのトランスデューサとして、容量素子の容量変化に対応して相互コンダクタンスを変化させる電界効果トランジスタを用いることで、受容体と生体分子との反応を電界トランジスタから出力されるドレイン電流の変動値を基に検出することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施形態1に係わるバイオセンサの主要回路構成図である。

【図2】トランスデューサとして機能するトランジスタ Tr 2 の等価回路図である。

【図3】実施形態1に係わるセンサセルの断面図である。

【図4】金属微粒子表面にプローブDNAが結合している様子の模式図である。

【図5】実施形態2に係わるセンサセルの平面図である。

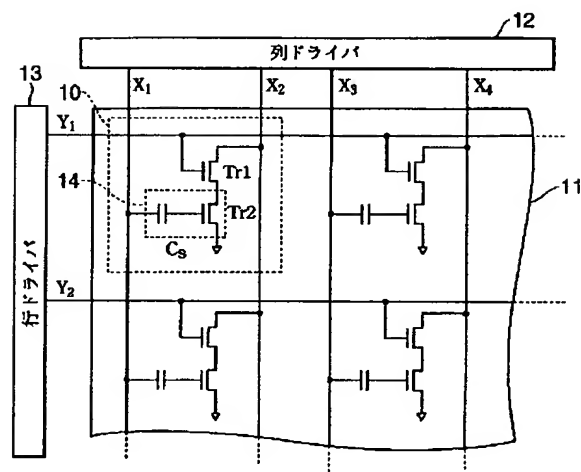
【図6】実施形態2に係わるセンサセルの断面図である。

【符号の説明】

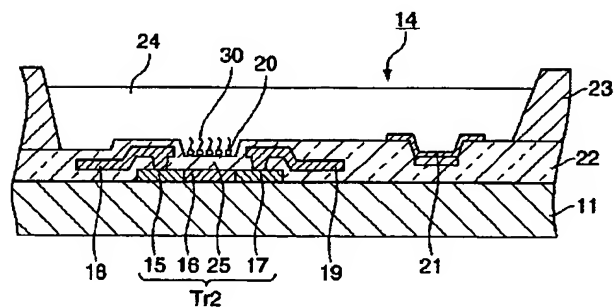
10…センサセル  
11…基板  
12…列ドライバ  
13…行ドライバ  
14…反応ウェル

15…ドレイン領域  
16…チャネル領域  
17…ソース領域  
18…ドレイン電極  
19…ソース電極  
20…金属微粒子  
21…参照電極  
22…パッシベーション膜  
23…絶縁膜  
24…サンプル溶液  
25…ゲート絶縁膜  
26…ゲート電極  
27…平面電極  
30…プローブDNA  
40…絶縁性微粒子

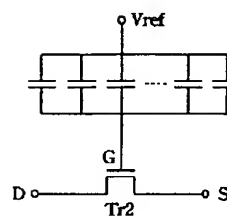
【図1】



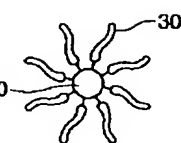
【図3】



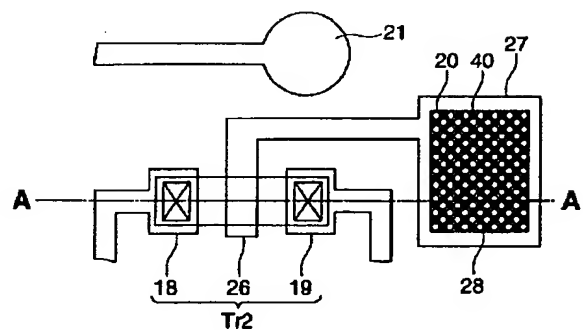
【図2】



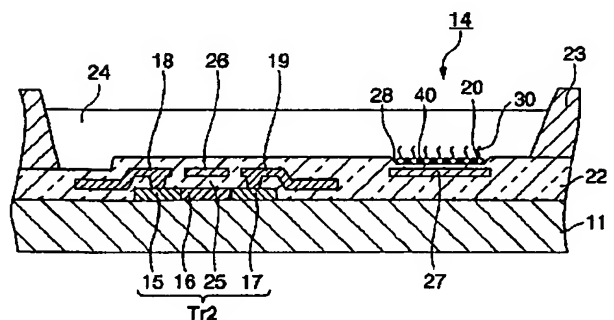
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

キーワード(参考)

H 0 1 L 29/78

6 2 2

6 1 7 M

G 0 1 N 27/30

3 0 1 K